

ANNÉE 1957

THÈSE

931

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

CHAFIZADEH Mohsen

né le 10 Novembre 1929

à Babol (Iran)

Présentée et soutenue publiquement le 19

LE COMA HÉPATIQUE ET SON
TRAITEMENT PAR LA CORTISONE

Président : M. L. DE GENNES, Professeur

Établissements A. BATICLE, Imprimerie
7, Rue de la Chaussée, CHAUNY (Aisne)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

CHAFIZADEH Mohsen

né le 10 Novembre 1929

à Babol (Iran)

Présentée et soutenue publiquement le 19

LE COMA HÉPATIQUE ET SON
TRAITEMENT PAR LA CORTISONE



Président : M. L. DE GENNES, Professeur

Établissements A. BATICLE, Imprimerie

7, Rue de la Chaussée, CHAUNY (Aisne)

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BÉNARD (H.), BROcq (P.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DEBRÉ (R.), DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LÉVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), RICHT (Ch.), SANNIÉ, SÉZARY, TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET,
Membre de l'Institut.

ASSESEUR.. . . . Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports..	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	JEAN-BERNARD
Chimie médicale	JAYLE (M. F.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu.. .. . MÈNÉGAUX
	Beaujon.. .. . SICARD (A.)
	Salpêtrière.. .. . MOULONGUET (P.)
	Cochin QUÉNU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDART-D'ALLAINES
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale .. .	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu.. .. . BARIÉTY (M.)
	Bichat JUSTIN-BESANÇON
	Cochin MOREAU (R.)
	Broussais DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ..	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales	Tarnier.. .. . LANTUEJOUL (P.)
	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal.. .. . VARANGOT
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)

	MM.
Hydrologie	CORNET
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. DEPARIS (M.), pr. s. ch.
Maladies infec- tieuses	BASTIN
Médecine légale et du travail ..	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) ALBAHARY
Neurochirurgie ..	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE
	{ GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.)
Obstétrique	{ MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.) LE LORIER
Ophthalmologie ..	{ DESVIGNES (P.) BRÉGEAT
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryn- gologie	{ AUBRY (M.) MADURO (R.)
Parasitologie.. ..	{ CHABAUD (A.) N...
Pathologie chil- rurgicale	{ ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.)
	{ LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) VERNE (J.M.) DUBOST MATHEY FLABEAU CAUCHOIX FAUREL BARCAT GERMAIN THOMERET

	MM.
Pathologie ex- périmentale ..	{ LÉPER (M.) MAURICE
	{ BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DOMART (A.) LAMOTTE (M.) LAROCHE (Cl.) MILLIEZ (P.) PÉQUIGNOT (H.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) BRICAIRE ROYER BRISSAUD DEROT BOUVIER MACREZ WOLFROMM
Pathologie mé- dicale.. ..	{
Pédiatrie	{ JOSEPH (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.)
Pharmacologie ..	{ CHEYMOL (J.), pr. s. ch. LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.
Physiologie.. ..	{ BARGETON (D), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médi- cale	{ DJOURNO (A.), pr. s. ch. GOUGEROT (L.)
Pneumo - Phti- siologie	KREIS (B.)
Psychiatrie.. ..	PICHOT
Psychiatrie in- fantile.	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie ..	DELBARRE
Stomatologie ..	{ CHAPUT (Mme A.) CERNÉA (P.)
Thérapeutique ..	CHASSAGNE
Urologie.. ..	KUSS (R.)

**III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.**

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale	{ AMELINE (A.)	Clinique médicale	{ HAGUENAU (H.), pr. s. ch.
	{ HUGUIER (J.)		{ KOURILSKY (R.)
	{ LÉGER (L.)		{ MARCHAL (G.)
	{ PADOVANI (P.)	Clinique obstétricale.. .. .	{ ECALLE (G.)
	{ ROUX (M.)		{ MAYER (M.)
Clinique médicale	{ RUDLER (J. C.)	Clinique ophtalmologique ..	OFFRET (G.)
	{ BROUET (G.)	Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)
	{ N...		
	{ DREYFUS (Gilbert)		

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.)
	{ LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur DE GENNES,

*qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette
thèse,*

en témoignage de notre profonde reconnaissance.

A mon Père.

A ma Mère.

A mes Frères et Sœurs.

I. - Introduction

Le coma hépatique est une éventualité grave et relativement rarement observée bien que la funeste multiplication actuelle des cas de cirrhoses alcooliques doive logiquement avoir pour conséquence la recrudescence de ces redoutables accidents.

Ce risque de voir survenir avec plus de fréquence qu'autrefois les comas hépatiques, d'une part, les acquisitions récentes sur la physiopathologie de ces complications, et corollairement, les modifications de leur traitement, autant de centres d'intérêt qui ont attiré notre attention, et nous ont décidé à consacrer notre thèse au coma hépatique et plus particulièrement à la place que doit pouvoir occuper dans son traitement la cortisone et plus exactement la delta-cortisone expérimentées avec succès tout dernièrement par De Gennes et ses collaborateurs.

Que désigne le terme « coma hépatique » ? Une entité anatomo bio-clinique en réalité assez mal définie, car des pertes de conscience sont observées en hépatologie, qui n'ont pas grands points communs ; qu'il s'agisse du coma de la phase terminale des hépatites toxiques, du coma susceptible de marquer l'évolution des cirrhoses : deux manifestations qui diffèrent entre elles par leur étiologie, par leur évolution, par leur physiopathologie surtout.

Aussi a-t-on été amené à distinguer les faux comas des comas hépatiques vrais. Les premiers seraient déclenchés par une cause connue, infection, hémorragie ; leur symptomatologie est pauvre, et se résume en une simple torpeur, par contre le syndrome biologique est caractérisé par un déficit électrolytique, surtout sodique, parfois aussi potassique, plus rarement calcique ou magnésien, en même temps que l'urée sanguine s'élève brusquement, et que diminue le volume plasmatique. On ne trouve pas, dans ces formes, de perturbations cataboliques protéiques témoignant de la défaillance de la fonction uréogénique du foie. La correction du déficit hydrolytique bien adaptée au déséquilibre constaté permet souvent d'influencer favorablement l'évolution.

Le coma hépatique vrai est différent, puisque sa cause est une défaillance hépatique généralement brutale, qu'il s'agisse d'ictère jaune atrophique aigu du foie, ou d'une cirrhose aggravée d'un épisode intercurrent, infectieux par exemple. Ici, les manifestations neurologiques sont importantes, délire hallucinatoire, syndrome méningé, syndrome pyramidal, crises motrices, signes extra-pyramidaux avec souffrance des noyaux gris centraux. Mais le syndrome biologique ne comporte pas de déficit hydro-électrique, pas de trouble de la répartition de l'eau, pas d'hyperazotémie.

Seules les fonctions hépatiques sont profondément altérées, avec perturbation du catabolisme protéique, augmentation de l'ammonium (réalisant un véritable tableau d'intoxication ammoniacale) augmentation de la glutamine et des acides aminés du sang.

On comprend donc que le traitement diffère profondément selon la catégorie de comas devant laquelle on se trouve. En cas de faux coma électrolytique, le régime désodé, le rétablissement des taux électrolytiques normaux, les sérums hypertoniques qui rétablissent la pression osmotique plasmatique, donnent souvent de bons résultats.

Dans le coma hépatique vrai, où il n'y a pas à corriger les troubles électrolytiques, on s'adresse actuellement à l'acide glutamique, aux antibiotiques et plus récemment, on a complété la thérapeutique par la cortisone.

En effet la corticothérapie dans le traitement des cirrhoses indiquait l'emploi préventif et curatif de celle-ci. La méthode avait d'abord été employée dans le but de ralentir la réaction inflammatoire mésenchymateuse qui était rendue responsable de l'aggravation des lésions hépatiques (De Gennes). Cependant, les premiers essais de corticothérapie n'avaient pas donné des résultats absolument constants et probants, et la cortisone n'avait pas été introduite de façon systématique dans le traitement des cirrhoses, que l'on ait employé la forme de cortisone ou celle d'hydrocortisone ; de plus, le syndrome ascitique risquait de s'aggraver sous l'effet de ces corticoïdes générateurs de rétention hydrique.

Les choses en étaient là lorsqu'on réalisa la synthèse de la delta-cortisone, stéroïde nouveau dont l'avantage principal est sans doute de ne pas provoquer de rétention hydrique, et qui a même parfois eu pour résultat la fonte des œdèmes. C'est pourquoi les expériences cliniques ont été entreprises par Cattan, par De Gennes et collaborateurs, avec les résultats que nous verrons.

Car le traitement préventif du coma hépatique commence évidemment dans la protection de la glande vis-à-vis du processus ascitique cirrhotique. C'est pourquoi nous avons étudié les effets de la delta-cortisone dans les cirrhoses ascitiques avant de résumer ce qui a été tenté dans le coma constitué avec ces mêmes corticoïdes.

Nous avons donc établi le plan de travail suivant : Nous rappellerons l'essentiel de l'étiopathologie, de la physiopathologie du coma hépatique telles qu'elles sont actuellement envisagées ;

— nous exposerons ensuite le mode d'action de la cortisone sur la cellule hépatique normale, puis sur la glande frappée par la cirrhose ;

— nous passerons alors aux applications pratiques, prévention du coma hépatique par la delta-cortisone utilisée dans le traitement des affections susceptibles de se compliquer de pertes de connaissance, cirrhoses ascitogènes, ictères graves ; enfin traitement par l'acide glutamique, les antibiotiques et la cortisone, du coma hépatique constitué.

II. - Etiopathologie du coma hépatique

Rappelons rapidement que le coma hépatique, terme qui désigne l'ensemble des manifestations nerveuses de l'insuffisance hépatique, comporte une phase précomateuse, qui peut à elle seule résumer tout l'accident, mais qui, souvent aussi, est suivie de la période comateuse proprement dite.

Dans le précoma hépatique, on voit survenir des troubles neurologiques, des troubles du comportement, des troubles de la conscience.

Des troubles neurologiques : tremblement fait de secousses irrégulières en amplitude et en fréquence, intéressant surtout les poignets et les doigts, disparaissant au repos et bien mis en évidence par électromyographie ;

rigidité : résistance d'un segment de membre à la mobilisation passive, surtout nette aux membres supérieurs ;

phénomène fréquent de la roue dentée, enfin souvent encore asthénie et douleurs diffuses.

Des troubles du comportement, agitation, propos incohérents, chants, répétition de la même phrase ;

Des troubles de la conscience enfin, désorientation, avec lacune dans la mémoire.

Le coma qui succède à cette phase peut s'installer progressivement, rapidement, ou brusquement ; coma calme, avec respiration profonde, rappelant le sommeil physiologique mais marqué de crises, de grimaces correspondant sans doute à des douleurs. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, le réflexe cutané plantaire se fait en flexion ; mais la réflexivité peut être normale, voire abolie. On a décrit des crises convulsives sans doute hypoglycémiques. La température, souvent normale s'élève parfois à 39°.

Le coma peut laisser derrière lui du tremblement. Il disparaît brusquement ou progressivement en quelques heures ou quelques jours, mais récidive habituellement, avec une évolution aggravée, souvent mortelle. On admet que ces comas hépatiques transitoires sont assez fréquents ; que 40 % des comas hépatiques sont directement mortels, que 60 % régressent, dont 35 % récidiveront rapidement avec évolution mortelle, 25 % se terminent par un rétablissement satisfaisant. Les tracés électro

encéphalographiques du coma hépatique sont altérés, avec bouffées d'ondes lentes de 1 1/2 à 3 % sur lesquelles se surimpose un rythme alpha normal. Les ondes lentes deviennent ensuite plus fréquentes et d'abord limitées aux régions frontales, envahissent ensuite toutes les dérivations. Les anomalies électriques, sans être pathognomoniques sont cependant suffisamment caractéristiques pour faire rejeter le diagnostic de coma hépatique si elles font défaut.

**

Arrivons-en à la physiopathologie, à la pathogénie et donc au syndrome biologique du coma hépatique. On distingue des formes cliniques, dans lesquelles le coma hépatique vrai peut être simple, ou compliqué avec ou sans hémorragie.

La pathogénie invoquée n'est pas toujours très nette, car les auteurs ne sont pas d'accord sur le mécanisme en jeu : augmentation des acides aminés, hypoglycémie, hyperlactacidémie, déséquilibre acidobasique, mais surtout, augmentation de l'ammoniaque circulant, réalisant une véritable intoxication.

Dans le coma en effet, on admet aujourd'hui que l'augmentation de la quantité d'ammoniaque circulant dans le sang joue un rôle fondamental, bien que, dans certains cas, on ne trouve pas de taux élevés d'ammoniaque dans la circulation.

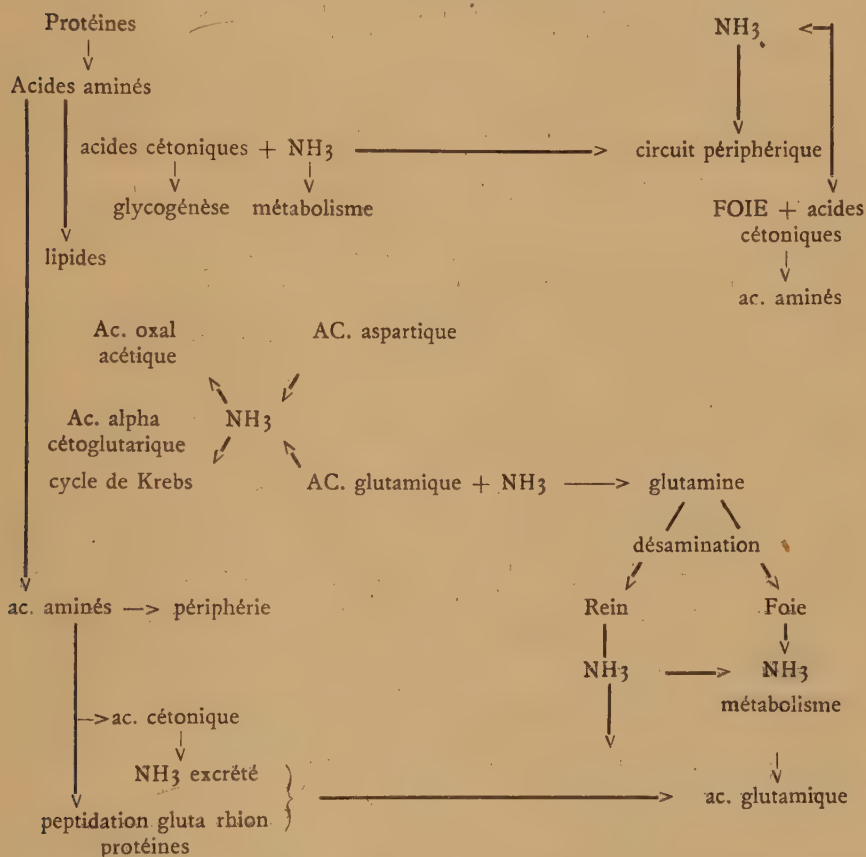
La production excessive d'ammoniaque peut d'ailleurs provenir de mécanismes différents : impossibilité où est la cellule hépatique de former l'urée ; déviation de la circulation portale vers la circulation cave par les anastomoses naturelles ou par les déviations chirurgicales portocaves, l'ammoniaque d'origine intestinale passant ainsi dans la circulation sanguine.

Il y a toujours augmentation des acides aminés. Si, dans les conditions normales le foie désamine 80-90 % des acides aminés, dans le coma hépatique cette désamination ne serait, selon Stadie et Van Slyke, que de 60 % à peine.

Quant au rôle joué par l'ammoniaque, il est expliqué comme suit : les tissus, en particulier cérébraux, produisent de grandes quantités d'ammoniaque (Weill Malherbe), le radical ammoniac se fixant électivement sur la cellule nerveuse et provoquant le coma. Van Caulaert, en 1932, a montré que l'administration à un cirrhotique de 10 grammes de chlorure d'ammonium provoquait chez lui de l'agitation et une perte de connaissance. En partant de cette notion, Walshe a, le premier, proposé l'acide glutamique dans le traitement du coma hépatique puisque cet acide aminé est le seul amino-acide oxydé par le cerveau, en formant une amide et en éliminant l'ammonium.

Krebs, en 1935, a constaté la présence d'une glutaminase dans le cerveau, enzyme qui catalyse l'amidation de l'acide glutamique ; la désamination a lieu au niveau du rein avec excrétion urinaire de l'ammoniaque.

Pour De Gennes, le glutathion, élément important du métabolisme intermédiaire des acides aminés, joue également un rôle dans l'apparition du coma hépatique ; cet auteur a présenté l'observation de dix malades atteints de coma hépatique et ayant survécu, l'hypoglutathionémie ayant été corrigée par l'acide glutamique :

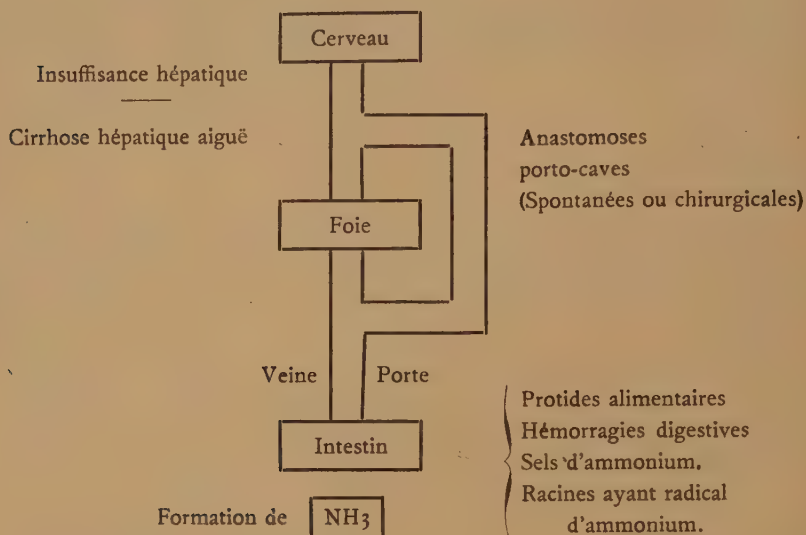


Dans la pathogénie du coma hépatique, on fait également intervenir un élément infectieux, le coma étant alors considéré comme le résultat d'une « auto-infection ». On manque, en fait, de preuves cliniques de cette infection hépatique chez les cirrhotiques, infection constatée cependant chez le chien. Si vraiment des germes pathogènes siègent au niveau de la glande hépatique humaine chez les cirrhotiques, on peut admettre que ceux-ci se répandent dans la circulation sanguine, ce qui rend compte des comas hyperthermiques.

Cette notion justifie l'emploi des antibiotiques, l'un des éléments du trépied thérapeutique actuel.

Revenons à la physiopathologie du coma hépatique telle que l'envisage J. P. Benhamou. On sait que l'ammoniémie est toujours augmentée

sans que cette augmentation soit nettement en rapport avec les manifestations neurologiques.



L'exploration fonctionnelle du foie ne décèle aucune anomalie propre du coma, et les troubles observés sont ceux de la cirrhose sous-jacente. Ces troubles peuvent d'ailleurs être très discrets. L'établissement du bilan électrolytique montre une hyponatrémie, une hypokaliémie, une baisse de la réserve alcaline, tous stigmates appartenant, cette fois encore, à la cirrhose hépatique, qu'elle engendre ou non le coma. Le métabolisme glucidique est perturbé dans le sens d'une hypoglycémie inconstante d'ailleurs ; d'une augmentation de la pyruvémie, commune au coma hépatique et à bien d'autres états pathologiques, avitaminose B₁ en particulier ; l'acide lactique, l'acide céto-glutarique sanguins sont parfois augmentés.

En ce qui concerne le métabolisme azoté, on trouve rarement une hypoazotémie, fréquemment une élévation de l'azote non protidique (ce qui est constaté dans cirrhose sans coma). L'hyperammoniémie est par contre constante ; l'élévation du taux de la glutamine dans le L.C.R. serait caractéristique du coma hépatique. Les perturbations électrolytiques ne jouent pas de rôle dans la pathogénie du coma hépatique. Tout l'intérêt se concentre actuellement sur le métabolisme de l'ammoniaque. Le tableau qui figure plus haut et qui est emprunté à Sherlock montre que l'ammoniaque organique a une double origine :

La désamination endogène des acides aminés,

La dégradation intestinale des protides par les bactéries intestinales, aussi l'ammoniaque est deux à huit fois plus abondant dans la veine porte que dans le sang veineux ou artériel (Kirk).

Dans l'organisme, l'ammoniaque est rapidement neutralisé par deux systèmes enzymatiques :

L'un siège dans les cellules hépatiques et aboutit à la formation de l'urée ;

l'autre siège dans toutes les cellules, mais surtout dans les cellules nerveuses, et aboutit à la formation de la glutamine, celle-ci étant constituée par la fixation d'un NH_3 sur l'acide glutamique, dont une fonction importante paraît être l'épuration de l'ammoniaque.

L'élévation du taux d'ammoniaque sanguin chez les cirrhotiques peut s'expliquer de deux façons :

Diminution de l'uréogénèse du foie ; l'ammoniaque intestinal traverse le foie sans y être retenu, parce qu'il y a insuffisance fonctionnelle de la glande. Cette hypothèse trouve confirmation par le fait que l'ammoniaque est plus élevé dans le sang veineux, le foie n'exerçant donc pas sa fonction d'épuration ammoniacale.

Mais la formation de l'urée chez les cirrhotiques reste normale, même au cours des accidents neurologiques provoqués par les sels d'ammonium. L'urée n'est pas constamment abaissée chez ces malades en raison du passage du sang intestinal par les anastomoses porto-caves, ce qui lui évite la traversée du foie et donc la dépuration ammoniacale. Chez les sujets porteurs de telles anastomoses créées chirurgicalement dans un but thérapeutique, il est possible d'observer des accidents rappelant le coma hépatique. Mais pour que ce « court-circuit » du sang entraîne des accidents comateux, il faut qu'une insuffisance hépatique soit présente. Les observations montrent cependant qu'aucun parallélisme net n'existe entre l'apparition de troubles neurologiques après anastomose porto-cave, et la gravité de l'atteinte hépatique.

Quel que soit le mécanisme de l'augmentation de l'ammoniaque dans le sang, la toxicité de ce corps est bien établie, expérimentalement et cliniquement. Des convulsions sont déclenchées chez le chien par des doses de 25-35 mg/kg (la dose mortelle étant 70 mg/kg) ou au moins des mouvements cloniques.

Le sang veineux issu du cerveau est moins riche en ammoniaque que le sang artériel qui y pénètre : ce qui montre que le tissu nerveux fixe de l'ammoniaque, dans des proportions d'autant plus grandes que l'ammoniémie est plus élevée. On peut donc penser que l'ammoniaque est fixé par l'acide glutamique provenant de l'acide céto-glutarique, acide qui appartient au cycle tricarboxylique de Krebs. A son tour, l'acide céto-glutarique se transforme en grande partie en acide glutamique, puis en glutamine. Le cycle de Krebs, sous l'effet de la disparition de cet acide céto-glutarique, se bloque, et l'intoxication ammoniacale est réalisée, par un phénomène endocellulaire, ce qui explique que le dosage de l'ammoniémie n'indique que très indirectement la présence, le mécanisme et l'étendue des phénomènes. Cette hypothèse a pour avantage de rendre compte des objections élevées contre la théorie ammoniacale du coma hépatique, et des discordances entre taux de l'ammoniémie et ampleur des manifestations neurologiques. Par contre cette théorie ammoniacale explique que le coma hépatique puisse survenir sous l'effet de substances différentes, sels d'ammonium, urée, résines, sang hémorragique, etc...

III. - Mode d'action de la cortisone

sur la cellule hépatique et sur la cirrhose du foie

Les données physiopathologiques que nous venons d'exposer expliquent certains aspects du traitement du coma hépatique, en particulier l'emploi de l'acide glutamique d'une part, des antibiotiques d'autre part. Mais pourquoi fait-on parfois appel à la cortisone ?

Nous allons préciser deux points :

La cortisone — et l'ACTH — agissent-elles sur la cellule hépatique normale, ses constituants biochimiques, sa fonction ? La cortisone agit-elle sur le foie cirrhotique, comment, par quelles voies, avec quelle ampleur ?

*
**

a) *Mode d'action de la cortisone sur la cellule hépatique.*

Les auteurs qui ont avec le plus de conviction soutenu l'efficacité de la corticothérapie en hépatologie, reconnaissent comme vient de le faire De Gennes, que :

« Quant à l'action de la delta-cortisone sur la fonction hépatique, précisons ici qu'elle nous paraît peu convaincante.

» Mise à part la disparition du subictère, dont l'explication n'apparaît pas encore très clairement, les tests hépatiques usuels et l'hépatomégalie n'ont été que très peu modifiés ».

Pour De Gennes, la delta-cortisone ne possède probablement pas d'action hépatotique, et elle n'est efficace que par l'amélioration de l'état général, la levée du barrage ascitique, la sédation thermique, la reprise de l'appétit.

Que donnent les recherches faites sur l'action de la cortisone sur la cellule hépatique ? De fortes doses de cortisone données pendant une longue période de temps ont provoqué dans les expériences de Demeulenaere chez l'animal des lésions hépatiques à type de nécrose, tandis que dans des conditions expérimentales analogues, Rich obtenait un phénomène de stéatose.

L'effet diabétogène des stéroïdes corticaux est établi et l'on sait que la cortisone provoque une importante surcharge du foie en glycogène,

en même temps que diminuent les protides constitutifs cellulaires. On constate chez les animaux traités par cortisone un bilan azoté négatif, une augmentation de l'excrétion d'acide urique et de créatinine, ce qui serait en faveur de la conception selon laquelle la néoglycogénèse provoquée par la cortisone résulterait d'un excès de catabolisme protidique portant en particulier sur les nucléoprotides. Etève partant de ces données, a entrepris des recherches sur le rat blanc recevant une injection quotidienne de 12,5 mg de cortisone pendant trois jours. Chez les animaux sacrifiés, on a constaté des modifications hépatiques constantes et précoces : aspect clair des cellules parenchymateuses qui, de volume normal, apparaissent comme vidées de leur contenu ;

structures basophiles ou pycnophiles représentées par de minces couches au contact du noyau et à la périphérie du cytoplasme, en bordure de la membrane. Entre ces deux zones, on aperçoit quelques bandes réticulées occupées par les ribonucléines cytoplasmiques. Le cytoplasme doit son aspect clair à une énorme surcharge de glycogène, qui transforme la répartition de la substance basophile ribonucléinique dans le cytoplasme, et modifie la répartition du chondriome. Les noyaux ne sont pas altérés. Dans le cytoplasme on n'a trouvé ni gouttelette lipidique, ni activité phosphatase.

Ces altérations morphologiques apparaissent rapidement, dès la troisième heure, et sont complètes à la sixième heure après l'injection de cortisone. Elles sont réversibles en huit jours après la fin des injections.

Il y a donc sans discussion possible surcharge glycogénique du foie après injection de cortisone, l'apparition des enclaves glycogéniques n'entraînant qu'une modification de la répartition des ribonucléines dans le cytoplasme. Ce processus semble localisé au foie, et n'a pas été retrouvé au niveau des structures ribonucléiques dans le pancréas, les glandes salivaires, les neurones.

*
**

b) Mode d'action de la cortisone sur la cirrhose du foie.

Pour De Gennes, la cortisone est une acquisition intéressante dans le traitement des cirrhoses ascitiques, bien que son effet soit inconstant et surtout ne s'exerce que sur certains éléments du syndrome, et non sur tous. La cortisone reste sans action sur les cirrhoses atrophiques, et d'effet inconstant dans les formes hypertrophiques lorsque la fonction hépatique est trop sévèrement atteinte. Une fois tombé à un certain niveau, le potentiel fonctionnel hépatique ne saurait bénéficier d'aucune thérapeutique, puisque celle-ci s'exerce sur « un foie pratiquement inexistant » (De Gennes).

La delta-cortisone n'en a pas moins assuré de bons résultats dans le syndrome cirrhotique, sans doute en agissant sur l'ascite, sur les troubles métaboliques hydrosodiques : la polyurie, la natrurie qui suivent le traitement cortisonique témoignent d'une crise libératrice sinon de la guérison, au moins de la stabilisation de l'affection.

Comme dans les autres indications, la cirrhose bénéficie de la cortisone par la reprise de l'appétit de malades souvent anorexiques, ce qui améliore l'état général en assurant un apport protidique nécessaire. Le syndrome hémorragique est, lui aussi, heureusement influencé par la cortisone, sans que le mécanisme de cette action soit bien élucidé.

Si la fonction hépatique s'améliore, c'est par un phénomène indirect, de levée du barrage ascitique, sédation thermique, reprise de l'appétit : toutes améliorations qui permettent au malade de franchir un cap évolutif à partir duquel le foie va pouvoir reconstituer progressivement son potentiel fonctionnel (De Gennes). En somme, la cortisone assure des résultats comparables à ceux du régime strictement désodé mais sans en avoir les inconvénients.

Puisque le syndrome biologique du coma fait suite à celui de la cirrhose et de l'insuffisance hépatique grave, on peut admettre que la cortisone agit sur cette complication par les mêmes voies qu'elle le fait sur la cirrhose.

IV. - La prévention du coma hépatique par la delta-cortisone

En enrayant l'évolution progressive de la cirrhose, de l'insuffisance hépatique grave, on diminue les risques et la fréquence du coma, et c'est pourquoi l'on peut admettre que dans ce sens la cortisone agit en tant que traitement préventif du coma hépatique.

a) *Traitement des cirrhoses ascitogènes.*

De Gennes et ses collaborateurs viennent de publier les résultats obtenus avec la delta-cortisone dans trente-deux cas de cirrhose du foie. Dans vingt-cinq cas il s'agissait de cirrhose hypertrophique, dans sept cas de cirrhose atrophique. Les doses de delta cortisone ont été en moyenne de 30 à 40 mg par jour, le traitement variant, selon les cas, de douze jours à six semaines, avec une moyenne de cinq semaines, car passée cette date, on ne peut espérer de résultat si celui-ci n'est déjà acquis. Sur sept cirrhoses atrophiques, deux ont donné des résultats médiocres et cinq nuls. Soit un total de sept bons résultats, neuf résultats moyens, six résultats médiocres et dix nuls, avec un total de treize décès (dont six concernant les formes atrophiques).

Lorsqu'il y a eu bon résultat, l'ascite s'est asséchée, les fonctions hépatiques se sont améliorées et les progrès se sont maintenus pendant au moins trois mois. Ont été dits résultats moyens les malades dont l'ascite s'est tarie, mais dont l'état général et hépatique s'est peu amélioré. Dans les résultats médiocres, malgré une amélioration de certains éléments du syndrome, l'évolution s'est poursuivie vers la défaillance hépatique.

Si la cortisone ne modifie pas le pronostic fatal de la cirrhose atrophique, elle améliore les formes hypertrophiques de façon appréciable dans 3/5 des cas, avec reprise de l'état général, atténuation du subictère, reprise de l'appétit, défervescence ; la rétention hydrique est très favorablement influencée, avec réponse diurétique, amélioration de la natrurie toujours si abaissée chez les cirrhotiques, apparition d'une polyurie, peut-être par réduction de l'aldostéronurie. La fonction hépatique elle-même, objectivée par le test de Gros, le test au rouge colloïdal, par le rapport A/G, ne semble pas sensiblement améliorée. Malgré l'effacement

du subictère, tout se passe comme si la delta-cortisone agissait sur les cirrhotiques par une voie extra-hépatique.

La cortisone fait souvent cesser l'état hémorragique cirrhotique.

b) *Traitement des ictères graves.*

La dose de 30-40 mg par jour de delta-cortisone a été bien tolérée ; mais dans cette indication particulière, elle a été élevée à 100-150 mg par 24 heures sous la forme hydrosoluble, pendant 48 à 72 heures. Sur neuf malades traités, trois ont été améliorés. Les échecs concernent surtout la forme atrophique. Nous reviendrons sur trois observations de De Gennes qui concernent des accidents comateux récidivants, deux n'échappèrent pas à la mort lors d'une rechute une à trois semaines plus tard. Nous verrons que Purriel emploie des doses beaucoup plus élevées — un gramme par 24 heures — et obtient des résultats plus favorables.

V. - Le traitement du coma hépatique

Ici, la cortisone figure, lorsqu'elle est employée, au sein d'une triade thérapeutique :

Acide glutamique, agent de traitement désormais classique du coma hépatique, et dont l'indication se justifie par la physiopathologie actuellement admise dans ce syndrome, nous l'avons vu ;

Antibiotiques, qui rendent compte de l'éventuel élément infectieux en cause ;

La cortisone enfin.

De Gennes a traité neuf malades atteints d'ictère grave avec perte de conscience, par un sel soluble de delta-cortisone l'hémosuccinate, à la dose de 100 à 150 mg par 24 heures ; le traitement a été prolongé pendant 48 à 72 heures. La cortisone venait s'inscrire dans un schéma thérapeutique comportant le glutamate de calcium et l'extrait de foie administré par voie intra-veineuse ; quatre de ces neuf malades ont eu en outre de l'auréomycine.

Bien tolérée, la corticothérapie semble avoir assuré une certaine amélioration chez trois malades, avec accélération du retour à la conscience, atténuation du syndrome hémorragique. Mais cette amélioration a été transitoire, avec reprise des accidents, cette fois mortels chez deux malades, une à trois semaines plus tard. Dans un cas cependant, l'évolution de l'atteinte hépatique s'est stabilisée, mais une défaillance hépatique a emporté le malade quatre mois plus tard. Notons qu'il s'agissait de la forme atrophique de cirrhose.

Les résultats obtenus par Purriel et Arcos Perez ont été beaucoup plus nets. La cortisone a été chaque fois utilisée à fortes doses conjointement avec le traitement classique, acide glutamique-antibiotiques.

Le premier cas concernait un malade très éthylique de longue date, hospitalisé en asthénie, adynamie, cholurie. On trouve une importante hépatomégalie, une bilirubine élevée, un cholestérol à 1,18 g p. 1000 ; protéines totales 6 g p. 1.000 ; albumines 3,7 ; globulines 2,9. Urée 21 g avec pigments biliaires abondants, urobilinurie, urobilinogène trois fois plus enfin urée sanguine à 0,35 et hémogramme normal. Rapidement le malade présente des manifestations neuropsychiques importantes évoluant vers le coma complet. Le syndrome humoral est alors celui du coma hépatique. On entreprend le traitement habituel, achromicine, métiocron, diamox diète hyposodique, hyperglucidique, hyperprotidique et hypolipique, et la cortisone est commencée : 350 mg, puis 1 gr. par 24 heures

pendant trois jours, dose qui doit être abaissée devant une poussée hypertensive ; on poursuit à 600 mg de cortisone par jour. Le quatrième jour, le coma persiste avec en outre un syndrome hémorragique, pétéchies, tendance au saignement après les injections. La diurèse est à 400 cc. Cependant le coma se dissipe et la dose quotidienne de cortisone est abaissée à 300 mg ; la diurèse s'élève à 4.000 cc par 24 heures. L'ictère disparaît. A la sortie, 50 jours après l'hospitalisation, les fonctions hépatiques sont toujours perturbées. Une ponction biopsie ultérieure établira une cirrhose hépatique périportale.

Le second cas concerne un homme de 47 ans hospitalisé pour hépatomégalie douloureuse, asthénie, adynamie, anorexie ; ce n'est pas un alcoolique. Ici encore les fonctions hépatiques sont perturbées et une obnubilation profonde apparaît bientôt avec délire, hypothermie, coma, hématomèse. Outre le régime de protection du foie, on donne 1.200 mg de cortisone par jour par voie intra-musculaire, associée aux antibiotiques et aux vitamines. On obtient une amélioration clinique et humorale, mais la biopsie montre des lésions de cirrhose portale.

Le troisième malade, âgé de 18 ans, atteint de maladie de Hodgkin traitée par de multiples transfusions et la moutarde yperitée, est hospitalisé pour hépato-splénomégalie, ictère et bientôt excitation psychomotrice, coma, accompagné du syndrome biologique connu. On donne 1 gr. de cortisone par 24 heures, 250 mg par voie intramusculaire toutes les 6 heures et on traite l'insuffisance hépatique. Le coma se dissipe en 6 jours. On diminue progressivement la cortisone. L'ictère a disparu, et par la suite aucun signe d'insuffisance hépatique n'a été observé.

Le trépied thérapeutique classique du coma hépatique permet de tenter la restauration de l'équilibre hydrominéral toujours si profondément perturbé, de protéger le foie par un régime approprié, des facteurs lipotropiques, une vitamino thérapie, et en cas d'ascite, les ponctions selon la méthode de Caroli.

Les auteurs anglais se disent très satisfaits de l'acide glutamique, à la dose de 500 cc par jour, en goutte-à-goutte intraveineux, sous forme de glutamate de sodium toutes les trois heures. Il faut parfois ralentir l'injection qui peut provoquer des nausées.

Les antibiotiques sont généralement donnés sous forme d'auréomycine souvent par voie intra-veineuse, ou encore de tétracycline, par injections intra-veineuses de 500 mg toutes les douze heures et un gramme par jour par voie buccale, sous forme de prise de 250 mg toutes les six heures (Purriel).

Le mode d'action de l'antibiotique a été discuté dans le coma hépatique. Gyorgiy pense que l'antibiotique agit ici par son action antilipotropique ; on a parlé également d'effet diurétique, de diminution de la formation de l'ammoniaque intestinal ; Purriel pense qu'il s'agit surtout de mettre le malade à l'abri de l'infection, car le cirrhotique est particulièrement sensible à l'infection, et mal armé pour y résister.

Benhamou pense que si l'auréomycine intra-veineuse paraît utile dans le coma hépatique des cirrhoses et des hépatites aiguës (Farquhar, Stokes, Whitlock, Bluemele et Gam Bescia, 1950) son mode d'action

reste mal connu. Au cours des hépatites à virus, rien ne permet d'affirmer que le virus responsable de cette affection est sensible à l'auréomycine. C'est pourquoi on a proposé une autre explication de son action, une inhibition de l'activité bactérienne intestinale entraînant une diminution de la production d'ammoniaque. Or, l'auréomycine assure cette inhibition. C'est pourquoi aussi, dans le même ordre d'idées, Mac Dermott a proposé d'utiliser les sulfamides.

Diverses observations ont été récemment publiées, qui semblent bien confirmer la valeur accrue du traitement du coma hépatique lorsqu'à l'acide glutamique et aux antibiotiques, on ajoute la cortisone.

G. Mazet a réuni plusieurs observations de coma hépatique d'origines diverses dans lesquels la cortisone a donné des résultats encourageants, et parfois même spectaculaires.

Roux a rapporté dans sa thèse trente-six observations de coma hépatique pur le plus souvent, à propos desquelles il ajoute, aux notions classiques du traitement préventif, l'association d'antibiotiques, d'acide glutamique et de cortisone. Cependant cet auteur souligne l'inconstance des résultats qu'il a obtenus, et insiste sur la distinction à faire entre coma terminal irréversible, et coma intercurrent assez souvent curable, mais toujours sujet à récidiver sur le fond de cirrhose éthylique sur lequel il est apparu.

L'appréciation des résultats thérapeutiques est d'ailleurs rendue délicate, d'une part étant donné l'association de plusieurs moyens médicamenteux, chacun d'eux pouvant être rendu responsable du succès, d'autre part étant donné les possibilités de régression spontanée du coma hépatique. Benhamou a récemment insisté sur la fréquence de ces comas transitoires ; mais d'autres auteurs attribuent précisément au traitement, surtout enrichi de cortisone, ce caractère transitoire. Il semble cependant que ces derniers temps, le pronostic du coma hépatique précocement traité se soit nettement éclairci. Longtemps, on n'a disposé que du sérum glucosé, des vitamines BI et PP ; puis on utilisa le plasma, les protéolysats, les substances lipotropes (choline) ; la triade thérapeutique actuelle, auréomycine, acide glutamique, cortisone, paraît assurer des résultats supérieurs à ce que l'on avait jusqu'ici obtenu.

Il n'en reste pas moins que le coma hépatique demeure un état d'une extrême gravité, pour l'immédiat et pour l'avenir. Son traitement doit donc avant tout être préventif, cela par la lutte dès son début contre l'insuffisance hépatique et l'évolution de lésions parenchymateuses vers la cirrhose irréversible. Pour remonter à une étape encore plus initiale, c'est la lutte contre l'alcoolisme qui, en diminuant le nombre des cirrhoses, réduira celui des comas.

Ajoutons enfin que, devant une cirrhose, une insuffisance hépatique grave, il faut savoir éviter les facteurs susceptibles de déclencher le coma, administration de sels d'ammonium, résines contenant un radical ammoniacal, protéolysats et régime hyperprotidique. Benhamou a cité le cas d'un malade qui attribuait aux lavages intestinaux une action préventive et curative de ses accidents comateux.

VI. - Conclusions

I. — Le mécanisme physiopathologique du coma hépatique a été précisé ces dernières années, et si le pronostic de cette complication demeure grave, on est cependant mieux armé et pour la prévenir, et pour en corriger les troubles principaux.

II. — Il semble actuellement raisonnable en effet de penser que l'augmentation de la quantité d'ammoniaque dans le sang circulant avec fixation élective dans le tissu nerveux, peut rendre compte de la plupart des manifestations cliniques et humorales observées ; la cellule hépatique lésée devient incapable d'assurer une uréogénèse normale, d'où passage dans le sang de quantités accrues d'ammoniaque. En outre, le coma hépatique s'accompagne d'une augmentation des acides aminés.

III. — Le traitement actuel, préventif et curatif du coma hépatique compliquant les cirrhoses ascitogènes comporte l'acide glutamique, les antibiotiques (auréomycine surtout) auxquels on vient d'ajouter la cortisone, en particulier sous la forme de delta-cortisone (De Gennes).

IV. — Ce trépied thérapeutique s'applique aux cirrhoses hépatiques en particulier éthyliques, mais connaît une nouvelle indication dans le traitement du coma hépatique réalisé. Les formes gravissimes, terminales, seront peu influencées, en particulier lorsque le terrain sous-jacent est une cirrhose atrophique. Il semble par contre que l'adjonction de cortisone assure de bons résultats dans les comas transitoires, plus rapidement dissipés, dont les récives sont retardées, l'hormonothérapie, si elle n'agit pas directement sur la fonction hépatique, agissant cependant surtout en améliorant l'état général du cirrhotique, avec levée du barrage ascitique, sédation thermique, reprise de l'appétit, ce qui dans les cas heureux permet de franchir le cap évolutif à partir duquel le potentiel fonctionnel hépatique va pouvoir se reconstituer.

Bibliographie

- J. DECOURT. — Le coma hépatique.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, pages 442 - 445, 1943 ; p. 165 - 166, 1944 ;
p. 33 - 37, 1946 ; **Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris**, LXX, p. 850 - 857,
8 oct. 1954 et **Rev. Lyonn. Méd.**, IV, pages 107 - 117, 28 fév. 1955.
- L. DE GENNES, B. MATHIEU DE FOSSEY, L. MOREAU, H. BRICAIRE,
R. TOURNEUR, JANSON. — La delta-cortisone dans le traitement des
cirrhoses ascitiques.
Presse Méd., LXV, pages 709 - 712, 17 avril 1957.
- E. DOMINGUEZ RODINO, D. DOMINGUEZ, E. ADAM. — Coma hépatico y
ACTH.
Rev. Clin. Esp., L, pages 53 - 56, 1953.
- J. ETEVE, S. ZERVOYANNIS. — Action de la cortisone sur la cellule hépatique.
Presse Méd., LX, pages 248 - 249, 20 fév. 1952.
- M. M. KARL, R. A. HOWELL, J. H. HUTCHINSON, J. F. CATANZARO. —
Liver coma with particular reference to management.
Arch. Int. Med., XCI, pages 159 - 176, fév. 1953.
- G. ABLARD, A. LARCAN, J. DRY. — Le traitement des hépatites ictériques
par les hormones cortico-surrénales. A propos de 21 observations.
Soc. Méd. Nancy, 13 juin 1956.
- J. P. BENHAMOU, L. HARTMANN, R. FAUVERT. — Le coma hépatique tran-
sitoire. Etude clinique, Etude biologique et thérapeutique.
Presse Médicale, LXIII, pages 1451 - 1454 et 1493 - 1497, 29 oct. et 5 nov. 1955.
- R. CACHERA. — Le coma hépatique. Sa physiopathologie. Son traitement par
l'acide glutamique.
Semaine Hôp. Paris, XXXI, pages 1542 - 1552, 2 mai 1955.
- M. CACHIN, F. PERGOLA, M. ESCARAVAGE. — Sur le traitement du coma
hépatique par l'acide glutamique.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, LXX, pages 910 - 911, 15 oct. 1954.
- J. GAMBIER. — Le coma hépatique.
Presse Méd., LXII, pages 1352 - 1354, 6 oct. 1954.
- R. CATTAN, R. CARASSO, M. LIEBESKIN. — Tentatives de traitement par
la cortisone de cirrhoses post-ictériques.
Semaine Hôp. Paris, XXX, pages 258 - 264, 20 janv. 1954.
- D. COLONNA. — Essai de démembrement du coma hépatique.
Thèse de Paris, 1955, - 152 p. dactyl.
- C. S. DAVIDSON. — Cirrhosis in alcoholics. Protein nutrition and hepatic coma.
Jour. Am. Med. Assoc., CLX, pages 390 - 391, 4 fév. 1956.

- M. MORIN, J. LAFON, J. GRAVELEAU. — Le coma hépatique.
Presse Méd., LXII, page 1587, 17 nov. 1954.
- P. PURRIEL, M. ARCOS PEREZ. — Traitement du coma hépatique par la cortisone à hautes doses.
Presse Méd., LXIV, pages 2260 - 2263, 29 déc. 1956.
- P. ROUX. — Le coma hépatique.
Thèse de Paris, 1955, dactyl., 142 p.
- A. VACHON, M. LEHMANN, P. GRANDMOTTET, J. ROBERT. — Traitement d'un coma hépatique au cours d'une cirrhose par le glutamate de calcium.
Soc. Méd. Hôp. Lyon, 20 déc. 1954.
- T. P. WHITEHEAD, S. R. F. WHITTAKER. — A method for the determination of glutamine in cerebrospinal fluid and the results in hepatic coma.
Journ. Clin. Path., VIII, pages 81 - 84, fév. 1955.
-

Table des Matières

	Pages
I. — Introduction	9
II. — Etiopathologie du coma hépatique	11
III. — Mode d'action de la cortisone	16
a) sur la cellule hépatique	16
b) sur la cirrhose du foie	17
IV. — La prévention du coma hépatique par la delta-cortisone ..	19
a) traitement des cirrhoses ascitogènes	19
b) traitement des ictères graves	20
V. — Le traitement du coma	21
VI. — Conclusions	24
Bibliographie	25

Vu
le Président de Thèse
L. DE GENNES.

Vu
le Doyen
Léon BINET.

Vu
et Permis d'imprimer
le Recteur de l'Université de Paris
Jean SARRAILH.

